

### 3. INVESTIGAȚII PARACLINICE LA PACIENTUL CU BOALĂ RENALĂ

#### 3.1. Determinarea funcției excretorii renale

Determinarea funcției excretorii renale este *esențială pentru diagnosticul insuficienței renale acute sau cronice*. De asemenea, cunoașterea exactă a capacității excretorii renale este indispensabilă pentru determinarea *dozajului medicamentelor*, împiedicând astfel potențiale accidente legate de supradozaj.

Toți pacienții ambulatorii cu *mare risc de boală renală* (diabetici, hipertensivi, aterosclerotici, pacienți cu antecedente familiale sau personale de boală renală, pacienți expuși unei medicații cronice potențial nefrotoxice) trebuie investigați obligatoriu, periodic, în ceea ce privește funcția renală. Parametrii de retenție azotată vor fi obligatoriu determinați de asemenea la toți pacienții internați, indiferent de boala sau secția în care aceștia sunt investigați.

Funcția excretorie renală se determină utilizând în principal doi parametri sangvini ușor de efectuat și ieftini – **ureea plasmatică** și **creatinina serică**. Dintre aceștia, creatinina serică reflectă mai fidel funcția renală; totuși, rata de filtrare glomerulară se apreciază mai exact cu ajutorul unor formule (vezi mai jos) decât prin simpla determinare a creatininei serice. Ureea și creatinina serică fac parte din bilanțul biologic de rutină, efectuat anual de către medicul de familie, la toți pacienții înscrși pe liste, chiar și în plină sănătate aparentă.

##### **I. Ureea plasmatică** (valori normale – V.N. = 10-50 mg/dl):

- Valori crescute se întâlnesc în: IRA, IRC și stări însoțite de hipercatabolism (sepsis, tratament cu corticosteroizi în doze mari etc)
- Valori reduse ale ureei sunt sugestive pentru disfuncție hepatică severă și malnutriție.

În lumea anglo-saxonă, frecvent în locul ureei plasmatice se determină **BUN** (“blood urea nitrogen” = azotul ureic). Echivalența dintre uree și BUN se obține împărțind valoarea ureei plasmatice la 2,2.

##### **II. Creatinina serică** (V.N.= 0.6 - 1,0 mg/dl la femei, 0,8 -1,3 mg/dl la bărbați, conversia de la mg/dl la $\mu\text{moli/l}$ se face înmulțind valoarea în mg/dl cu 88,4)

- Valori crescute se întâlnesc în IRA și IRC (însă numai după o reducere cu cel puțin 50% a funcției excretorii renale!), rabdomioliză, acromegalie
- Valori reduse sunt întâlnite în malnutriție, la pacienți cu masă musculară redusă, sarcină (hemodiluție)

Pentru exprimarea acestor parametri în  $\mu\text{moli}$  se folosesc formule de conversie:

Creatinina în  $\mu\text{moli}$  = creatinina mg/dl x 88,4

Ureea în mmoli = ureea mg/dl împărțită la 5

Valori normale:

- uree = 10 – 40 mg/dl (2 – 8 mmoli/l)
- creatinina serică “normală” la adult:
  - o bărbat: 0,8 – 1,3 mg/dl (70 – 114  $\mu\text{moli/l}$ )
  - o femeie: 0,6 – 1,0 mg/dl (53 – 88  $\mu\text{moli/l}$ )

Raportul normal între valorile ureei și creatininei este de 30:1. Când acest raport este mult mai mare, este sugestiv pentru IRA funcțională sau pentru o stare hipercatabolică.

Valorile “normale” (în special limita superioară a normalului) pentru creatinina serică trebuie interpretate cu mare precauție. Creatinina serică este dependentă de sexul, vârsta și dimensiunile pacientului, precum și de masa musculară! ***Creatinina serică crește peste valorile “normalului” doar la o reducere cu cel puțin 50% a ratei de filtrare glomerulară*** (vezi **Figura 1**).

**Loc pt Figura 1**

Să luăm ca exemplu o pacientă vârstnică (de 70 de ani), cu greutate de 45 kg, care are clearance creatininic de 31 ml/min în condițiile unei creatinine serice de 1,2 mg/dl! Ca urmare, această pacientă prezintă o *reducere la o treime a funcției renale*! Această constatare are importante consecințe clinice:

1. pacienta are mare risc de progresie spre insuficiență renală cronică terminală (în cazul în care disfuncția renală este cronică); pacienta prezintă IRA semnificativă (în cazul unor valori anterioare mai reduse ale creatininei serice);
2. pacienta prezintă un risc cardiovascular foarte mare (disfuncția renală cronică reprezintă un factor de risc cardiovascular mult mai potent decât factorii de risc cardiovascular “tradiționali” – dislipidemia, fumatul etc);

3. pacienta este foarte vulnerabilă la orice factor de acutizare a disfuncției renale (hipovolemie, hipotensiune, deshidratare, medicație precum AINS, IECA, diuretice, aminoglicozide etc);
4. în absența calculării clearance-ului creatininic, riscul de supradozare a medicamentelor este foarte mare. ***De exemplu, dacă doza obișnuită de vancomicină este de 2 g/zi la funcție renală normală, la această pacientă, doza adecvată este de 1 g la 3 zile!***

*La subiecți cu înălțime și greutate mică, vârstnici, cu masă musculară redusă, chiar la o reducere cu 70% a funcției excretorii renale, creatinina serică poate fi încă “normală”. Ca urmare, pacienți cu disfuncție renală importantă (fie prin IRA, fie prin boală renală cronică) pot rămâne nediagnosticați dacă medicul se bazează doar pe valoarea creatininei serice – cu consecințe terapeutice și prognostice nefaste!*

În consecință, pe baza creatininei serice, se efectuează o estimare mai precisă a ratei de filtrare glomerulară, prin **clearance-ul de creatinină**. La pacienții spitalizați, se poate calcula **direct** clearance-ul creatininic după următoarea formulă:

**Clearance-ul creatininic (ml/min/1.73m<sup>2</sup>) = creatinina urinară (mg/dl) x volum urinar (ml) / creatinina serică (mg/dl) x timpul de colectare (minute = 1440 minute în 24 ore).**

Această determinare, deși mai fidelă decât calcularea indirectă a clearance-ului de creatinină, este relativ dificil de implementat în practica medicală curentă, deoarece presupune colectarea precisă, pe 24 de ore, a urinei pacientului. În cazul pacienților cu complianță redusă, erorile în colectarea urinei pot duce la concluzii false.

În practica medicală curentă, cea mai utilizată este **Formula Cockcroft-Gault**:

**Clearance-ul creatininic (ml/min/1.73m<sup>2</sup>) = [(140-vîrsta) x greutatea (kg) / 72 x creatinina serică (mg/dl)] (x 0,85 la femei)**

**Cl de creatinină = (140 – vîrsta) x G x 1,23 (B) sau 1,04 (F) / creatininemia (μmol/l)**

Această formulă, extrem de ușor de calculat de către orice medic, trebuie folosită la orice pacient internat, în vederea estimării funcției excretorii renale. O formulă de calcul și

mai precisă este **formula MDRD**, utilizabilă cu un calculator de buzunar relativ performant (actualmente, se utilizează în special pentru studii clinice):

**Clearance-ul creatininic (ml/min/1.73m<sup>2</sup>) = 186 x [creatinina serică (μmol/l) x 0.0113]<sup>1.154</sup> x vârsta (ani)<sup>-0.203</sup> (x 0.742 în cazul femeilor)**

186 x cr s în mg/dl<sup>-1.154</sup> x vârsta<sup>-0.203</sup> se multiplică cu 0,762 la F, și cu 1,21 pentru rasa neagră  
creatininemie în mg/l = 8,89 = creatininemie în μmol/l

**Există în prezent calculatoare pe diverse site-uri de internet, care permit determinarea rapidă a clearance-ului de creatinină după formula MDRD:**

[http://www.nephron.com/cgi-bin/MDRD\\_GFR.cgi](http://www.nephron.com/cgi-bin/MDRD_GFR.cgi) și

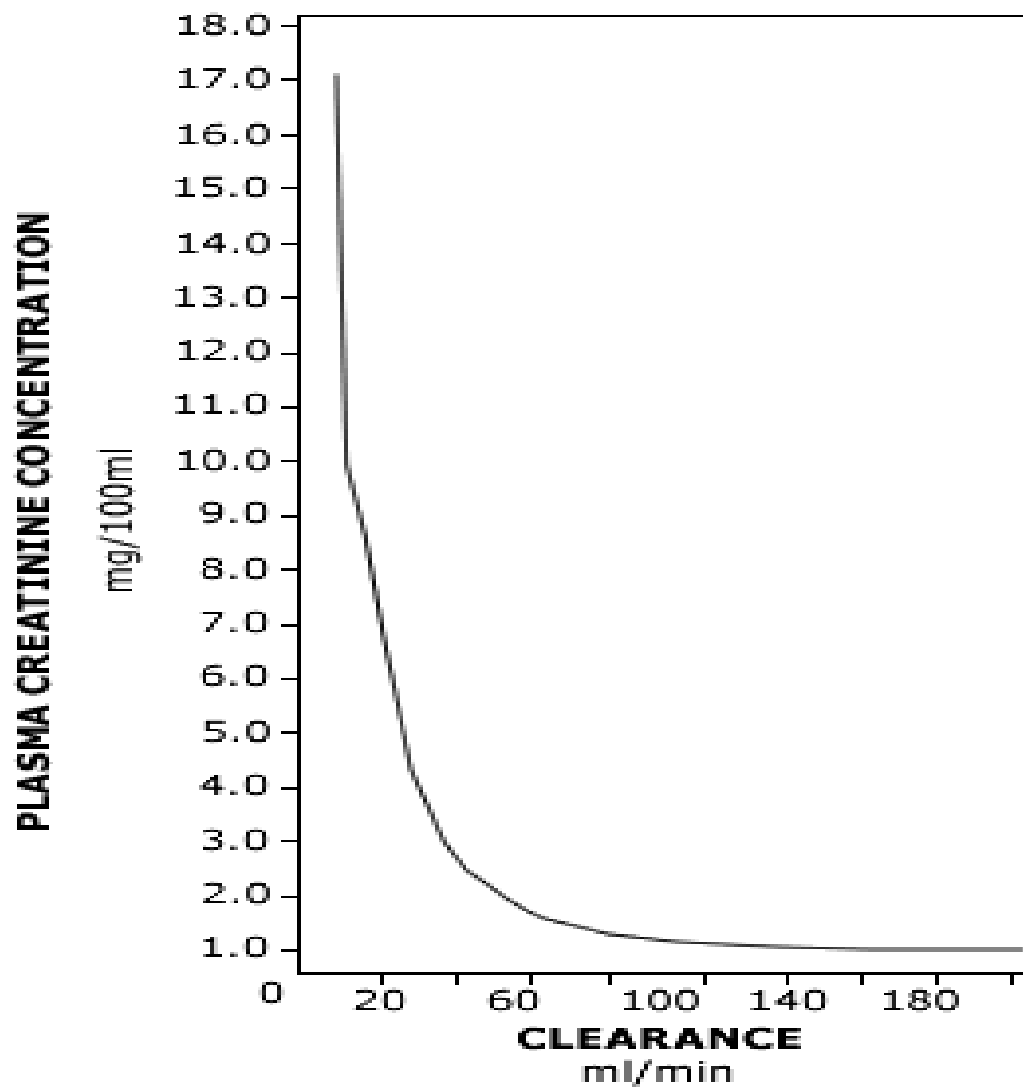
[http://www.aranesp.com/professional/ckd/gfr\\_calc/gfr\\_abbr\\_mdrd.jsp](http://www.aranesp.com/professional/ckd/gfr_calc/gfr_abbr_mdrd.jsp)

**Valorile normale** pentru clearance-ul creatininic sunt:

- la bărbați: 125 ± 25 ml/min
- la femei: 95 ± 20 ml/min

Începând cu al 40-lea an de viață, există o reducere fiziologică a ratei de filtrare glomerulară cu circa 1 ml/an. Disfuncția renală cronică (boala cronică de rinichi) este cert prezentă dacă subiectul prezintă o reducere a clearance-ului creatininic la sub 60 ml/min timp de mai mult de 6 luni (vezi Cap. „Boala cronică de rinichi”).

Fig. 1. Relația dintre creatinina serică și clearance-ul creatininic.



### 3.2. Examenul de urină

Examenul de urină reprezintă o investigație esențială și indispensabilă la pacienții cu afecțiuni renale. Examenul de urină cuprinde **examenul sumar de urină** și examenul în microscopie optică al **sedimentului urinar**.

**I. Examenul sumar de urină (ESU)** reprezintă o investigație biochimică simplă, rapidă și ieftină. ESU este un test *screening* obligatoriu la toți pacienții internați, indiferent de natura bolii care a necesitat internarea. De asemenea, ESU ar trebui să facă parte din investigațiile periodice (anuale) în populația generală, chiar și la persoanele în aparentă stare de sănătate. În mod deosebit, detectarea semcantitativă a hematuriei și proteinuriei prin ESU oferă informații importante asupra unor afecțiuni nefrologice și urologice cu evoluție subclinică sau clinic frustă (vezi capitolele respective). Cu atât mai mult, ESU este indicat periodic la pacienții de mare risc renal (diabetici, hipertensivi, aterosclerotici, subiecți cu rude de gradul I prezentând afecțiuni renale severe etc).

Ideal, ESU se realizează din prima urină de dimineață (cea mai concentrată), colectată într-un recipient foarte curat (nesteril). Firește, în cursul prezentărilor de urgență la medic, ESU se efectuează din prima urină disponibilă. Se preferă, ca și în cazul uroculturii, urina “prinsă în zbor din jetul mijlociu”. În cazul în care colectarea urinei de către pacient este imposibilă (pacient necooperant), se utilizează cateterizarea vezicală (riscul infecției urinare la o cateterizare unică este neglijabil). La bărbatul necooperant poate fi utilizată și punga colectoare atașată la un prezervativ. Pacienții care sunt cateterizați permanent prezintă în punga colectoare urină expusă unei staze prelungite; ca urmare, de preferință, urina colectată la acest tip de pacienți se obține prin clamparea tubului de dren și extragerea urinei de deasupra locului de clampare. În fine, la copii, urina pentru examenul urinar se poate obține prin aspirație suprapubiană.

Pentru ESU se utilizează bandele reactive (*dipstick*), care se cufundă pentru câteva secunde în urina pacientului. Bandeta se compară cu un etalon, indicând semnificația virajului de culoare a unora dintre elementele bandetei – vezi **Figura 2**. În general, cu cât virajul de culoare este mai intens, cu atât elementul patologic este prezent în cantitate mai mare (astfel, proteinuria, hematuria, leucocituria sau glucozuria se determină semcantitativ

cu +, ++, +++, ++++). Pentru alte elemente, virajul de culoare indică, cu aproximație, o anumită valoare (de ex. a pH-ului, densității urinare). În fine, unele elemente investigate de către ESU se exprimă ca prezent/absent (de exemplu nitriții). ESU poate fi determinat de către orice medic, în ambulator; atunci când există probe numeroase, se preferă citirea automată a virajului de culoare de către un aparat, care eliberează un mic buletin-tip.

**Loc pt. Figura 2**

*Care sunt elementele clinice investigate și informațiile oferite de către examenul sumar de urină?*

- **pH-ul urinar** variază în mod fiziologic, în funcție de tipul de alimentație (predominant proteică – pH acid sau predominant vegetariană – pH bazic), de la 4,5 la 8; acesta este și intervalul pe care îl poate măsura ESU. Determinarea pH-ului urinar are valoare limitată (de exemplu în determinarea complianței la tratamentul de alcalinizare a urinii). Pentru evaluarea acidozelor tubulare, ESU nu este suficient de sensibil.
- **Densitatea urinară specifică** în urina concentrată de peste noapte este între 1015-1030. Determinarea unei densități <1015 în aceeași urină sugerează o reducere semnificativă a capacității de concentrare a urinii (de regulă, prin afectarea tubulo-interstițială din IRA intrinsecă, IRC, nefropatii tubulare sau tubulo-interstițiale).
- Determinarea semicantitativă a **proteinuriei** (vezi și Cap. “*Determinarea și evaluarea proteinuriei*”): variația reacției de culoare se întinde de la “urme” la +4. Echivalențele semicantitative sunt: urme = 5-20 mg/l, + = 30 mg/l, ++ = 100 mg/l, +++ = 300 mg/l, ++++ >2000 mg/l. Aceste cifre au valoare pur orientativă, evaluarea mai exactă realizându-se prin determinarea cantitativă a proteinuriei/24 ore. Bandelela reactivă este foarte sensibilă la prezența albuminei în urină și mai puțin la prezența globulinelor, hemoglobinei sau lanțurilor ușoare. Urina negativă pentru proteine la metoda bandelei reactive dar pozitivă (>0,3 g/24 ore) la determinarea cantitativă cu acid sulfosalicilic sugerează prezența lanțurilor ușoare. Urina foarte acidă și prezența unor contaminanți pot da reacții *fals pozitive*. De asemenea, penicilina în doze mari, tolbutamida și sulfonamidele, precum și substanțele de contrast iodate pot determina

reacții *fals-pozitive* pentru proteinurie. Metoda dipstick nu este suficient de sensibilă pentru detectarea microalbuminuriei.

- Determinarea prezenței **sângelui** în urină (vezi și Cap. “*Diagnosticul și evaluarea hematuriei*”). Metoda bandetei reactive se bazează pe activitatea peroxidazică a hemoglobinei, aceasta catalizând formarea unui peroxid organic, urmată de oxidarea unei substanțe conținute în bandetă. Hematiile intacte determină o colorare punctată a bandetei, în timp ce hemoglobina liberă (rezultată frecvent din hemoliza hematiilor în urina depozitată timp mai îndelungat) determină colorarea uniformă a bandetei. *Reacțiile fals-pozitive* sunt determinate de alți oxidanți contaminanți de tipul poliviodon-iodului, hipocloritului sau peroxidazei bacteriene. De asemenea, mioglobina este detectată ca falsă hematurie, datorită capacității oxidative proprii. Ca urmare, în situația în care există o reacție intens pozitivă pentru hematii la ESU, în schimb la examenul microscopic al sedimentului urinar nu se constată prezența unei hematurii microscopice semnificative, se suspicionează prezența hemoglobinuriei sau a mioglobinuriei. Prezența acidului ascorbic în urină dă *reacții fals negative* pentru hematurie.
- Determinarea prezenței **nitriților** în urină reprezintă un test *screening* pentru bacteriurie. Această reacție se bazează pe capacitatea bacteriilor gram-negative de a transforma nitrații urinari în nitriți, reacție ce activează un cromogen. *Reacții fals-negative* se produc în infecțiile cu enterococi și alți germeni care nu produc nitriți în prezența acidului ascorbic. De asemenea, *reacții fals-negative* se constată în situațiile în care urina nu a fost reținută în vezica urinară suficient timp (minim 4 ore) pentru a permite transformarea unei cantități suficiente de nitrați în nitriți.
- Determinarea **leucocituriei** se bazează pe capacitatea esterazelor secretate de către granulocite de a cliva pirol-aminoacid-esterii, rezultând pirolți liberi, care reacționează cu un cromogen conținut în bandeta reactivă. Testul pozitiv corespunde (funcție de sensibilitatea testului) prezenței a cel puțin 5-15 leucocite/câmp microscopic cu rezoluție înaltă. *Reacții fals-negative* se constată în prezența glicozuriei, în cazul unei densități urinare mari, excreției excesive de oxalați, precum și la pacienții în tratament cu cefalexină sau tetraciclină. *Reacții fals pozitive* se înregistrează în cazul contaminării urinei cu secreție vaginală.



- Determinarea **glucozei** în urină se bazează pe capacitatea glucoz-oxidazei de a cataliza formarea de hidrogen peroxid, care reacționează cu peroxidaza și cu un cromogen conținut în bandetă. Prezența în urină a acidului ascorbic sau a corpiilor cetonici poate determina reacții *fals-negative*. Totuși, în cazul cetoacidozei diabetice, glucozuria importantă previne reacțiile fals-negative, chiar în prezența unei cetonurii importante. Pragul sangvin de eliminare renală a glucozei în urină este de 180 mg/dl. În absența hiperglicemiei, glucozuria este prezentă în tubulopatii și în unele afecțiuni renale cronice cu lezare tubulo-interstițială importantă.
- **Cetonuria** este prezentă în cetoacidoza diabetică și în postul extrem. *Rezultate fals-pozitive* se înregistrează la pacienții în tratament cu medicație conținând gruparea sulfhidril (captopril, mesna), precum și la subiecții în tratament cu levodopa.
- **Urobilinogenul (UBG)** reprezintă un pigment produs în intestin prin metabolizarea bilirubinei. O parte este excretat prin fecale, majoritatea UBG fiind însă absorbit și eliminat prin urină. În icterul obstructiv, bilirubina nu ajunge în intestin și cantitatea de UBG urinar este redusă; în celelalte forme de icter, dimpotrivă, UBG este prezent în cantitate mare în urină. Sulfonamidele pot determina reacții *fals-pozitive*, în timp ce degradarea UBG până la urobilină determină reacții *fals-negative*.
- Determinarea **bilirubinei** în urină se bazează pe reacția cromogenică a acesteia cu sărurile de diazoniu. În mod normal, bilirubina conjugată nu este prezentă în urină. *Reacții fals-pozitive* se observă la pacienții în tratament cu clorpromazină, în timp ce în prezența acidului ascorbic se constată reacții *fals-negative*.

## II. Examenul microscopic al sedimentului urinar (EMSU)

Examenul microscopic al urinii este considerat o veritabilă “biopsie renală *in vitro*”, oferind informații importante asupra eventualelor procese patologice desfășurate la nivel renal. EMSU urmărește prezența celulelor și cilindrilor în câmpul microscopic realizat cu un obiectiv cu magnificare înaltă (x 400). Se folosește sedimentul obținut din urina centrifugată timp de 5 minute la 1500-2000 rotații/minut și resuspendată în câteva picături de urină. Se pot utiliza diverse colorații care accentuează detaliile microscopice. Pentru cuantificarea prezenței elementelor patologice este necesară examinarea a cel puțin 10 câmpuri de rezoluție înaltă (“high-power field” - HPF). Rezultatele se exprimă

preferabil/HPF; frecvent se utilizează însă termeni mai puțin specifici de tip “rare”, “ocasionale”, “puține”, “frecvente” și “numeroase”.

*Care sunt principalele elemente descrise la examenul microscopic al sedimentului urinar?*

- **Hematiile.** Sursa prezenței eritrocitelor în urină poate fi de la orice nivel al tractului urinar, începând de la nivelul glomerulului și terminând cu meatul urinar. *Prezența a  $>3$  hematii/HPF este de regulă patologică.* Eritrocitele cu origine *non-glomerulară* își păstrează de regulă forma biconcavă, în timp ce hematiile de origine *glomerulară* (care au trecut prin filtrul glomerular) sunt dismorfice, prezentând spiculi, precipitate citoplasmatic submembranare, vezicule, membrana celulară îndoită etc (vezi **Figura 3**). Examinarea formei hematiilor se realizează cu ajutorul *microscopiei în contrast de fază*.

**Loc pt. Figura 3**

- **Leucocitele.** Poliomorfonuclearele (PMN) se examinează cel mai bine în urina proaspătă, înainte ca nucleii și granulele intracitoplasmatic să degenereze. Prezența PMN indică *inflamația* tractului urinar – vezi **Figura 4**. Leucocitele (normal  $<5$ /HPF) se întâlnesc în infecțiile tractului urinar, dar și în alte nefropatii tubulo-interstițiale și chiar, rareori, în glomerulopatii (în aceste din urmă situații, urina este sterilă). De asemenea, leucocituria este prezentă în inflamațiile periureterale (de ex. în apendicita acută și în boli inflamatorii ale intestinului). Eozinofiluria se constată în nefritele acute interstițiale imuno-alergice.

**Loc pt. Figura 4**

- **Celulele epiteliale tubulare renale** sunt mai mari decât leucocitele, atingând până la 20  $\mu\text{m}$  în diametru. Celulele epiteliului tubular proximal au formă ovalară și sunt mai mari decât celulele tubulare epiteliale distale, de formă cuboidală. Prezența a rare celule epiteliale în urină este fiziologică. Când sunt frecvente, celulele epiteliale sugerează lezarea epiteliului tubular (necroza tubulara acută sau nefrita tubulo-interstițială).

- **Celulele grăsoase**, întâlnite în sindromul nefrotic, sunt celule epiteliale care au reabsorbit lipide. Aceste celule pot aglutina, formând **corpi grăsoși ovalari** sau se pot fixa pe cilindrii hialini, rezultând **cilindrii grăsoși**.
- **Alte celule** prezente în urină sunt *celulele scuamoase* (de origine cutanată, uretrală sau vaginală), de dimensiuni mari, plate, cu nucleu mic. *Celulele epiteliale tranziționale* își au originea în uro-epiteliu, începând de la nivelul pelvisului și terminând cu uretra proximală.
- **Cilindrii hematici** sunt specifici glomerulopatiilor, indicând o hematurie de origine glomerulară; sunt constituiți din numeroase eritrocite fixate pe o matrice proteică. Împreună cu hematiile dismorfice și în prezența proteinuriei semnificative sunt întâlniți în sindromul nefritic – vezi **Figura 5**

**Loc pt. Figura 5**

- **Cilindrii leucocitari** constau în leucocite fixate pe o matrice proteică. Sunt frecvent prezenți în nefropatiile tubulo-interstițiale (inclusiv în pielonefrita acută) – **Figura 6**.

**Loc pt. Figura 6**

- **Cilindrii epiteliali** constau într-un număr variabil de celule epiteliale aglutinate și fixate pe o matrice hialină; sunt frecvent întâlniți în necroza tubulară acută – **Figura 7**.

**Loc pt. Figura 7**

- **Cilindrii hialini** sunt constituiți exclusiv din proteine; sunt nespecfici, fiind prezenți atât în urina normală, cât și în numeroase afecțiuni renale.
- **Cilindrii granulari** sunt constituiți din material proteic granular, rezultat fie din alterarea proteinelor serice, fie din alterarea celulelor prezente în urină. Prezența cilindrilor granulari este de regulă patologică, nefiind însă specifică unei anumite boli renale. Pot fi întâlniți atât în necroza tubulară acută, cât și în glomerulopatii sau nefropatii tubulo-interstițiale.

- **Cilindrii ceroși** sunt constituiți din material hialin format în tubii renali dilatați sau atrofiați din bolile renale cronice.
- **Cristaluria** este prezentă în mod fiziologic în urină; prezența masivă a cristalelor în urină este însă patologică. Cristalele de oxalat de calciu prezintă o formă specifică, de plic sau bipiramidală. Sunt întâlniți în cantități mari în oxalurie și în intoxicația cu etilenglicol. Cristalele de cistină au formă hexagonală, iar cele de acid uric apar romboidale sau aciculare. În fine, cristalele de fosfați amonio-magnezieni prezintă o formă rectangulară.

### 3.3. Determinarea și evaluarea proteinuriei

În mod normal, în urină se excretă o cantitate minimă de proteine (în medie 80 mg/zi, 15% fiind reprezentate de albumină), sub posibilitățile de detectare cu mijloacele uzuale ( $< 0,15\text{-}0,3\text{ g}/24\text{ ore}$ ). Ca urmare, proteinuria se **definește ca o excreție urinară de proteine de peste 0,3 g în urina din 24 de ore**. În caz de boală febrilă, infecție urinară sau de efort excesiv, proteinuria poate să devină, tranzitoriu, semnificativă (dar în general sub  $1\text{ g}/24\text{ ore}$ ), fără o semnificație deosebită pe termen lung.

**I.** Proteinuria (PU) persistentă are o **semnificație patologică** deosebită:

1. *semnalizează de regulă o boală renală cronică*; în nefropatiile tubulo-interstițiale cronice și nefropatiile vasculare, proteinuria este de obicei modestă ( $< 1\text{ g}/24\text{ ore}$ ). În bolile glomerulare, proteinuria este moderată ( $1\text{-}3\text{ g}/24\text{ ore}$ ) sau, frecvent, severă ( $> 3\text{ g}/24\text{ ore}$  – de rang nefrotic)
2. proteinuria este un factor *de prognostic major al evoluției afecțiunii renale*; cu cât proteinuria este mai mare la debut (și rămâne considerabilă în ciuda tratamentului antiproteinuric), cu atât riscul de progresie al bolii renale către insuficiență renală cronică (IRC) și a IRC către stadiul terminal este mai mare
3. pacienții cu proteinurie persistentă, indiferent de cauza acesteia, prezintă un *risc cardiovascular crescut* (risc mai mare de morbiditate cardiovasculară sau deces prin boli cardiovasculare)
4. proteinuria moderată poate fi singurul semn, subclinic, al unei nefropatii cu evoluție torpidă, dar cu potențial de evoluție spre insuficiență renală cronică.

**II.** Proteinele prezente în urina normală și în cea patologică provin din **3 surse majore**:

- proteine plasmatic filtrate în mod fiziologic sau patologic de către capilarele glomerulare și care scapă reabsorbției sau degradării la nivelul tubilor renali proximali
- proteine secretate în mod fiziologic de către celulele tubulare (de ex. proteina Tamm-Horsfall) sau pierdute în lumenul tubular datorită lezării tubulare

- proteine secretate de către celule sau glande de la nivelul tractului urinar inferior sau proteine rezultate din inflamația tractului urinar

### III. Funcție de **mecanismul** care a determinat pierderile urinare de proteine, se disting **5 tipuri de PU**:

- **PU “fiziologică”**: – **de efort** sau **ortostatică**; apare tranzitoriu la anumiți indivizi predispuși; este de regulă ușoară și nu are semnificație patologică deosebită. De asemenea, o proteinurie ușoară poate să apară în *stările febrile*, în insuficiența cardiacă decompensată, precum și la pacienții la care s-au administrat agenți presori de tipul noradrenalinei.
- **PU glomerulară** este rezultatul afectării permeabilității selective la nivelul peretelui capilarelor glomerulare, rezultând filtrarea proteinelor în urina primară în cantități anormale. Aceste cantități depășesc capacitatea de reabsorbție tubulară, astfel că se va constata excreția urinară crescută de proteine în urină. *Permeabilitatea selectivă* a barierei glomerulare poate fi afectată în special în *componenta sa electrică* (pierderea sarcinilor electrice negative, care resping moleculele de albumină din sânge, de asemenea încărcate negativ), cum se constată în nefropatia cu leziuni minime. Dacă există o afectare *structurală* importantă a barierei glomerulare, atunci aceasta își pierde *selectivitatea de mărime*, explicând astfel prezența în urină a proteinelor cu greutate moleculară mare, rezultând o PU neselectivă, întâlnită în majoritatea glomerulopatiilor cronice.
- **PU tubulară** rezultă din resorbția inadecvată la nivel tubular a proteinelor excretate în mod fiziologic în urina primară ( $\alpha$ - și  $\beta$ -globuline, cantități mici de albumină). PU tubulară izolată este consecința unor defecte tubulare proximale ereditare (de ex. în sindromul Fanconi) sau câștigate. Detectarea proteinelor tubulare necesită, pe lângă electroforeza urinară, și alte tehnici – imunofixarea, imunelectroforeza.
- **PU de supraîncărcare** (“prin prea-plin”, “overflow”) se datorează filtrării unor proteine cu G.M. mică într-un pat glomerular inițial normal, asociat cu o reabsorbție și degradare tubulară incomplete. Această filtrare anormală se constată datorită prezenței în sânge a unor cantități mari de proteine anormale, ale căror dimensiuni, formă și sarcină electrică permit trecerea barierei glomerulare. Din această categorie fac parte

imunoglobulinele monoclonale (lanțurile ușoare), mioglobina și hemoglobina liberă. Cantitatea de proteine de supraîncărcare variază de la urme până la proteinurie de rang nefrotic.

- **PU “tisulară”** rezultă din procese inflamatorii sau neoplazice la nivelul tractului urinar. Acest tip de proteinurie rareori determină excreții urinare de peste 0,5 g/24h.

**IV. Proteinuria se determină *semicantitativ*** cu mare ușurință, ieftin și rapid, *în cadrul examenului sumar de urină (prin metoda bandelei reactive –“dipstick”)*. Pot fi decelate astfel “urme”, +, ++, +++, +++++ (vezi și Cap. “*Examenul de urină*”). Estimarea prin metoda bandelei reactive este grosieră, necesitând confirmarea prin determinarea proteinuriei *cantitative* (vezi mai jos).

Examenul sumar de urină, având în vedere importanța diagnostică și prognostică a proteinuriei și a hematuriei (vezi capitolul respectiv) reprezintă o ***investigație obligatorie*** la toți pacienții spitalizați, indiferent de diagnostic și de secția în care au fost internați. Mai mult, examenul sumar de urină ar trebui să reprezinte o investigație obligatorie în cadrul bilanțului anual al stării de sănătate la toți indivizii, chiar în plină sănătate aparentă. Aproape jumătate dintre pacienții nou incluși în program de dializă, având insuficiență renală cronică *terminală*, sunt pacienți care s-au prezentat direct cu sindrom uremic, evoluția bolii renale care a determinat IRC fiind subclinică sau cu elemente clinice discrete! Depistarea precoce a bolii renale, prin simpla determinare a sumarului de urină la acești pacienți ar fi dus la diagnosticarea lor din timp, cu vindecarea printr-un tratament specific sau cel puțin cu întârzierea evoluției bolii renale cronice!

Determinarea ***cantitativă*** a proteinuriei (PU) prin metode chimice sau imunochimice necesită de regulă colectarea urinii/24 de ore. Aceasta se poate realiza în spital, însă cu verificarea strictă a surselor de eroare (colectare incompletă, colectarea pe un timp mai scurt decât 24 de ore etc), iar la pacienții cu complianță bună, în condiții de ambulator. Excreția urinară de proteine <0,15-0,30 g/24 h nu este detectabilă cu mijloace uzuale și nu are semnificație patologică (cu excepția microalbuminuriei, care necesită însă o metodologie specială de determinare). Funcție de cantitatea de proteine prezentă în urina/24 de ore, PU se clasifică în:

1. **proteinurie ușoară** (0,3-1g/24h), întâlnită de regulă în nefropatiile tubulo-interstițiale (inclusiv pielonefrita acută), dar și în IRA intrinsecă sau în faza de remisiune a glomerulopatiilor
2. **proteinurie moderată**, de rang subnephrotic (1-3 g/24h), se întâlnește în nefropatii tubulo-interstițiale (depășind însă rareori 2 g/24h), dar mai ales în glomerulopatii neînsoțite de sindrom nefrotic; proteinuria moderată definește de asemenea remisiunea parțială a sindromului nefrotic
3. **proteinuria severă** (>3 g/24h) este însoțită de regulă de celelalte elemente ale sindromului nefrotic, fiind cel mai des întâlnită în glomerulopatii, dar și în afecțiuni sistemice de tipul amilodozei sau diabetului zaharat cu nefropatie diabetică.

Proteinuria cantitativă se poate exprima și ca **raport proteinurie/creatininurie** (fără unitate de măsură), caz în care nu este necesară colectarea urinei/24h, această determinare realizându-se din urina emisă spontan. Determinarea acestui raport are multiple avantaje: elimină eroarea determinată de colectarea inadecvată a urinei și poate fi aplicată la pacienții incomplianți sau cu dizabilități. Mai mult, la pacienții cu insuficiență renală, exprimă mai adecvat excreția urinară de proteine decât proteinuria de 24 de ore. Raportul proteinurie/creatininurie se corelează bine cu excreția urinară de proteine/24 de ore. Ca urmare, acest raport are, în termeni cantitativi, aceeași semnificație ca proteinuria/24 de ore (raport <1 – PU ușoară, raport =1 - 3 – PU moderată, raport >3 – PU severă). Determinarea cantitativă a proteinuriei este esențială pentru diagnosticul adecvat al bolilor renale, dar și pentru urmărirea eficienței diverselor terapii în glomerulopatiile cronice, respectiv formularea unui prognostic renal (vezi Cap. “Glomerulopatiile”).

**Determinarea calitativă** a PU se realizează cu ajutorul *electroforezei proteinelor urinare*. Această investigație permite decelarea tipului de proteinurie: *glomerulară* (conținând predominant albumină), *tubulară*, *mixtă* (glomerulară și tubulară) și *monoclonală* (prezența unor proteine anormale structural). PU “pur” glomerulară este prezentă în glomerulonefrite (mai ales în stadiile incipiente), cea mixtă în glomerulopatiile avansate (când există o importantă afectare tubulo-interstițială avansată), în timp ce PU tubulară se constată în afecțiunile tubulo-interstițiale acute și cronice. Prezența unui “peak” monoclonal la electroforeza proteinelor urinare semnifică excreția unor proteine anormale, sugerând



diagnosticul de gamapatie monoclonală (mielom multiplu, macroglobulinemie Waldenström, boala lanțurilor ușoare).

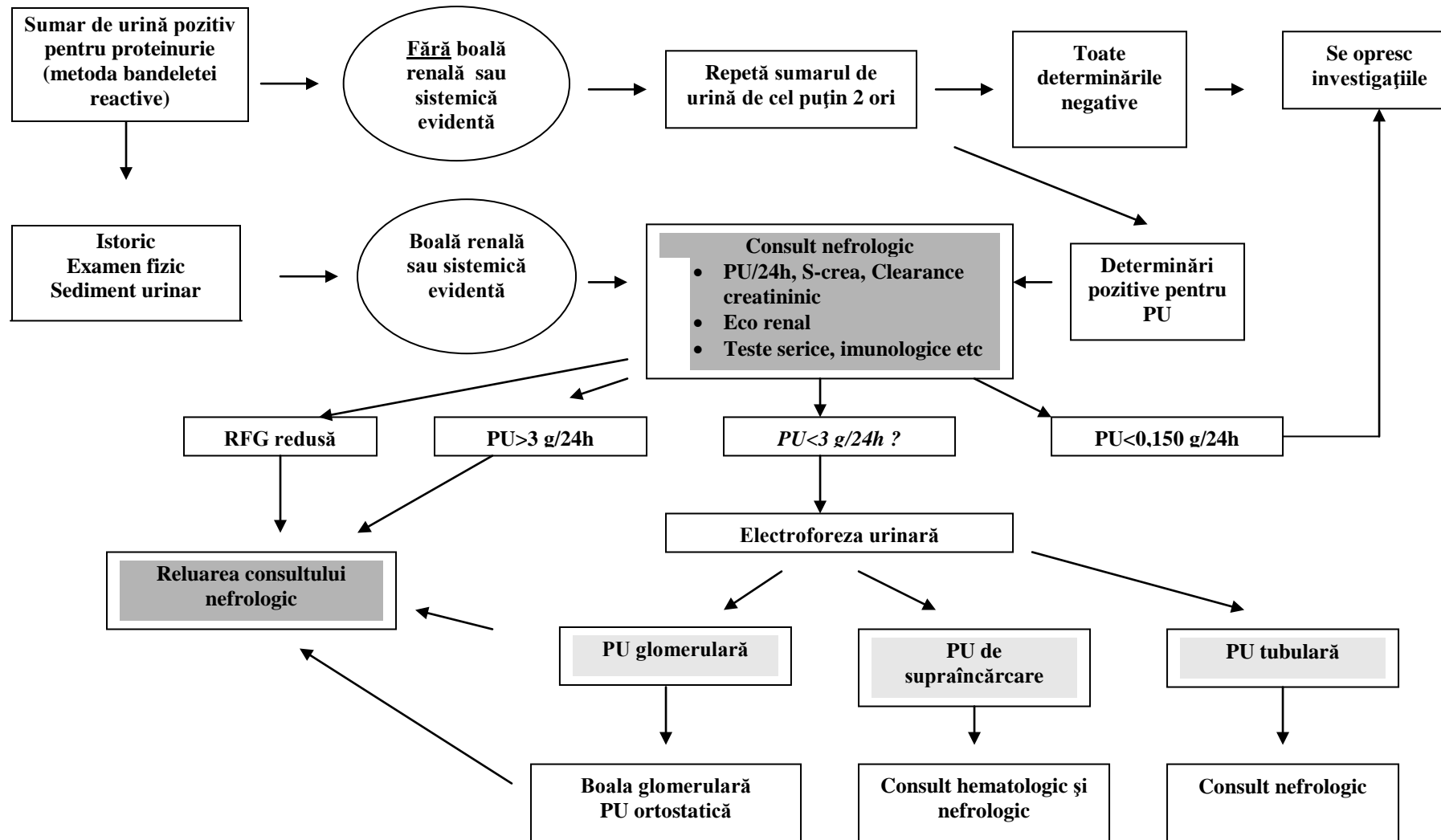
Electroforeza proteinelor urinare distinge și între PU glomerulară *selectivă* (conținând aproape în exclusivitate albumină, pe lângă alte câteva proteine cu greutate moleculară mică în cantități reduse, ca în cazul nefropatiei cu leziuni minime) și PU glomerulară *neselectivă* (în care, pe lângă albumină, se găsesc cantități importante de globuline și alte proteine cu greutate moleculară mare (majoritatea glomerulopatiilor cronice)).

**Microalbuminuria** (MA) reprezintă un caz special de excreție anormală de proteine în urină. MA semnalizează prezența unei disfuncții endoteliale semnificative la indivizi de mare risc cardiovascular (diabetici, hipertensivi), ca urmare indicând lezarea relativ incipientă a organului-țintă rinichiul. În mod normal, *cantitățile de albumină **definitorii** pentru microalbuminurie (30-300 mg/24 ore)* nu pot fi constatate cu tehnicile semicantitative de determinare uzuale ale proteinuriei (în speță, metoda bandetei reactive). MA se determină cel mai fidel cu metode imunochimice foarte sensibile.

Indivizii cu microalbuminurie prezintă un risc cardiovascular și renal crescut în comparație cu subiecții cu excreție urinară de albumină (EUA) “normală” (<30 mg/24 ore). Date rezultate din studii recente sugerează că definiția actuală a microalbuminuriei ar trebui revizuită; aceasta datorită faptului că s-a constatat că subiecții cu EUA spre limita superioară a “normalului” (de ex. 20-30 mg/24h) prezintă un risc cardiovascular crescut în comparație cu subiecții cu EUA mai redusă (de ex. <20 mg/24 ore).

Detectarea proteinuriei în sedimentul urinar necesită aplicarea unui **algoritm de diagnostic** (vezi **Figura 8**). La elucidarea adecvată a semnificației proteinuriei trebuie să conlucreze medicul de familie, medicul internist și nefrologul, acesta din urmă având rol de integrare a datelor clinice și paraclinice. Diagnosticarea adecvată și precoce a proteinuriei poate schimba radical prognosticul pe termen lung, atât renal, cât și vital.

Fig. 8. Algoritm de diagnostic al pacientului cu proteinurie



### 3.4. Diagnosticul și evaluarea hematuriei

**I. Hematuria microscopică (Hm)** se definește ca prezența a >10 hematii/HPF (câmp microscopic cu rezoluție înaltă – „high power field”), dar fără a determina modificări ale culorii urinii sesizabile cu ochiul liber. La proba Addis, Hm corespunde la >10.000 hematii/min (normal <5000/min),

**Hematuria macroscopică (HM)** este sugerată de modificarea culorii urinii în roșu sau brun. Deoarece și alte substanțe pot determina colorarea urinii în roșu-brun (hemoglobina, mioglobina, anumite medicamente), HM trebuie confirmată prin examenul sedimentului urinar. În general, HM apare când sunt prezente >100 hematii/HPF (corespunzând unui debit >300.000 hematii/min la proba Addis). Un ml de sânge la un litru de urină este suficient pentru a determina modificarea de culoare a urinii. Intensitatea culorii sau nuanța urinii nu sunt în general proporționale cu importanța și gravitatea hematuriei.

**II. Metodele de evaluare a hematuriei** se referă la *obiectivarea hematuriei* și la *investigarea etiologiei* acesteia. În ordinea abordării lor, metodele **obligatorii** de evaluare a prezenței și cauzei hematuriei sunt: anamneza, examinarea macroscopică a urinii, sumarul de urină prin metoda bandetei reactive, examinarea microscopică a sedimentului urinar, determinarea cantitativă a proteinuriei. Metodele de evaluare **electivă** se utilizează în funcție de rezultatele furnizate de investigații; metodele electivă cuprind: ecografia renală și vezico-prostatică, cistoscopia, urografia intravenoasă, RMN, tomografia computerizată, puncția biopsie renală, citologia urinară, investigații imunologice.

**III.** O evaluare corectă a prezenței hematuriei implică în primul rând o **recoltare corectă** a urinii în ceea ce privește:

- **momentul recoltării** - prima urină de dimineață pentru sumarul de urină (concentrație maximă a urinii), a doua urină de dimineață pentru examinarea microscopică (în urina de peste noapte elementele figurate pot fi fragmentate).
- **factori care țin de pacient:** anterior recoltării probei se evită efortul fizic, posibil generator de hematurie tranzitorie de efort; mesele copioase pot modifica aspectul urinii prin alcalinizare și precipitarea fosfaților; rezultate fals pozitive pot surveni în

timpul fluxului menstrual (sângele de origine vaginală contaminează urina). La purtătorii de sondă uretrovezicală, hematuria poate fi consecința sondajului *per se*; când există dificultăți de recoltare, se preferă puncția suprapubiană.

- **tehnica de recoltare** se referă la igienizarea mâinilor și a organelor genitale externe (cu apă caldă, fără dezinfectante ale meatului uretral - la femeie după îndepărtarea labiilor, la bărbat după decalotare) și la prelevarea urinei de preferat din jetul mijlociu.
- **păstrarea probei** se realizează într-un recipient curat; se evită dezinfectantele cu săruri cuaternare de amoniu, care dau rezultate fals pozitive pentru proteinurie pe bandelele reactive; examinarea se realizează în prima oră după recoltare.
- **tehnica prelucrării probelor:** urina se lucrează imediat (odată cu trecerea timpului survine liză celulară); volumul de urină folosit trebuie să fie standard; centrifugarea trebuie să fie blândă pentru a evita liza celulară și dezagregarea cilindrilor hematici; supernatantul se înlătură cu blândețe.

**IV. Examinarea macroscopică a urinei** este utilă în primul rând pentru aprecierea culorii. Pentru acuratețe trebuie respectate condiții optime de examinare – luminozitate, recipient transparent, fond de examinare alb. Culoarea normală variază de la galben pal la galben închis. Hematuria macroscopică determină modificarea culorii urinei de la roz pal la brun, în funcție de numărul de hematii, pH (pH-ul acid determină o culoare mai închisă), durata contactului sângelui cu urina (contactul prelungit determină o culoare mai închisă). Există și alte cauze decât HM de modificare în roșu/brun a culorii urinei care pot induce în eroare la examinarea cu ochiul liber: hemoglobinuria, mioglobinuria, consumul de medicamente (rifampicina, imipenem–cilastatin), prezența bilirubinei conjugate, porfirie, alkaptonuria (culoarea normală la emisie, în acest ultim caz, se modifică în brun în timp, după expunerea la lumină).

Aspectul urinei într-o hematurie macroscopică poate da informații despre **sediul sângerării**: culoarea roșie apare de obicei în sângerarea extraglomerulară, colorația brună (asemănătoare bulionului) este mai frecventă în glomerulopatii (se formează methemoglobină datorită expunerii la un pH acid, consecință a trecerii sângelui prin tubii renali).

**Examinarea cu bandelele reactive („dipstick”) a urinei** furnizează informații semicantitative asupra hematuriei (+ până la ++++), avantaje importante fiind durata scurtă

de examinare, costul redus și obținerea de informații simultane (asocierea hematuriei cu proteinuria, cu leucocituria etc). **Examinarea cu bandelela reactivă** furnizează de regulă rezultate fidele. Rezultate *fals negative* pentru hematurie se înregistrează în cazul prezenței unei cantități mari de acid ascorbic în urină. *Rezultatele fals pozitive* (datorate de regulă hemoglobinuriei, mioglobinuriei sau contaminării urinei cu sânge vaginal) pot fi identificate relativ facil prin examinarea microscopică a sedimentului urinar (vezi mai jos).

Data fiind frecvența relativ ridicată a rezultatelor fals pozitive la examinarea macroscopică, dar și în cazul examenului sumar de urină cu bandelela reactivă, se impun examinări suplimentare ale urinei:

1. **centrifugarea urinei** pentru a verifica dacă colorația roșie ține de supernatant sau de sediment. Hematuria este confirmată când culoarea roșie apare exclusiv la nivelul sedimentului. Dacă supernatantul este colorat în roșu-brun sau orange trebuie examinat cu bandelela urinară; dacă aceasta relevă prezența hemului, semnifică prezența hemoglobinuriei sau a mioglobinuriei. Supernatantul negativ pentru prezența hemului sugerează diagnosticul de porfirie (situație rară).
2. **examinarea microscopică** a sedimentului urinar furnizează informații:
  - *calitative* – confirmă prezența hematiilor
  - *cantitative* (normal sunt prezente 1-2 hematii/HPF)
  - *de detaliu* - dismorfismul hematiilor, prezența cilindrilor hematici; evaluarea corectă a morfologiei hematiilor se realizează folosind *microscopia cu contrast de fază*. Dismorfismul hematiilor din hematurii glomerulare se datorează expunerii eritrocitelor la modificări de osmolalitate și pH la trecerea prin segmentele tubului nefronului.

**Determinarea cantitativă a proteinuriei** în urina hematurică este foarte utilă, magnitudinea proteinuriei sugerând sediul hematuriei (o proteinurie >2 g/24 ore este foarte probabil de origine glomerulară).

## V. Clasificarea hematuriiilor

O clasificare simplă distinge între hematuriiile de origine glomerulară, de origine extraglomerulară (de cauză nefrologică sau urologică) și hematuriiile determinate de tulburări de hemostază.

1. Hematuriile **glomerulare** sunt prezente în cvasi-totalitatea glomerulopatiilor (cu excepția nefropatiei cu leziuni minime), precum și în sindromul Alport.
2. Hematuria **extraglomerulară de cauză nefrologică** poate fi cauzată de cistita infecțioasă, boala polichistică renală, nefritele interstițiale acute, necroza papilară, boli vasculare (tromboembolismul arterei renale, tromboza venei renale, infarctul renal).
3. Hematuria **extraglomerulară de cauză urologică** poate fi determinată de tumori uroteliale, litiaza urinară, cancerul renal, angiomiolipomul renal, afecțiunile prostatei, tuberculoza urinară, traumatisme renale, malformații vasculare renale etc.
4. Hematuria **din cadrul tulburărilor de hemostază** se poate datora diatezelor hemoragice (trombocitopenii, hemofilie etc), tulburărilor de hemostază din coagularea intravasculară diseminată, consumului de medicamente (AINS, anticoagulante). Terapia anticoagulantă nu trebuie considerată cauză, ci doar factor favorizant pentru o sângerare la un nivel la care se afla o leziune preexistentă.

*Cele mai frecvente cauze* de hematurie sunt inflamația/infecția vezicii urinare și ale prostatei; cauze relativ frecvente de hematurie sunt reprezentate de nefropatiile glomerulare, litiaza renală și cancerul urotelial.

Pentru a direcționa eficient evaluarea diagnostică a hematuriei trebuie precizate:

- **tipul hematuriei** (macro- sau microscopică); nu există însă o relație proporțională între gradul hemoragiei și severitatea afecțiunii cauzale. Hematuriiile de origine glomerulară sunt de regulă microscopice (cu excepția nefropatiei cu IgA, în care sunt posibile episoade de HM).
- **asocierea simptomatologiei algice**; hematuria nu este de obicei dureroasă, cu excepția cazurilor în care este asociată cu *inflamație* (infecție urinară joasă sau înaltă) sau *obstrucție* (cistită hemoragică, obstrucția ureterală cu cheaguri). Un caz particular îl constituie nefropatia cu IgA, în care episoadele de hematurie macroscopică sunt însoțite de dureri lombare necolicative.
- **momentul micțional** în care apare hematuria; hematuria *inițială* (rară) are originea la nivelul uretrei sau prostatei, de obicei secundară leziunilor inflamatorii. Hematuria *totală* este cea mai frecventă, sângerarea având originea în parenchimul renal sau la nivelul tractului urinar superior. Hematuria *terminală* are de obicei sursa la nivelul vezicii urinare.

- prezența sau absența **cheagurilor**; prezența cheagurilor semnifică o amploare mai mare a sângerării, sugerând o afecțiune urologică majoră (frecvent tumorală).
- **contextul** anamnestice și clinic (vezi și Cap. „*Abordarea clinică a pacientului cu boală renală*”). Asocierea hematuriei cu piurie și/sau disurie este sugestivă pentru infecția de căi urinare; infecția recentă a tractului respirator sugerează glomerulonefrita postinfecțioasă sau nefropatia cu IgA; antecedentele familiale de afectare renală pot fi întâlnite în sindromul Alport, boala polichistică renală; durerea lombară unilaterală orientează către obstrucție ureterală prin calcul sau cheag; disuria sau alte anomalii ale micțiunii la un bărbat vârstnic sugerează suferință prostatică; relatarea unui exercițiu fizic intens sau a unui traumatism pot fi de asemenea în relație de cauzalitate cu hematuria. Anamneza oferă informații privind consumul de medicamente, potențial cauzatoare de nefrită interstițială acută sau cronică. Sunt utile de asemenea informații anamnestice privind factorii de risc pentru cancerul de uroteliu (coloranți, cauciuc, fumatul, fenacetina, ierburile chinezești, ciclofosfamida).
- **caracterul persistent** sau **tranzitoriu** al hematuriei macroscopice; sângerarea recurentă ciclică în relație cu sângerarea menstruală la femeie sugerează endometrioza de căi urinare; hematuria tranzitorie după solicitarea fizică excesivă indică hematuria de efort. HM recurentă se întâlnește în nefropatia cu IgA (hematurie recurentă, dar fără istoric familial), sindromul Alport (hematurie recurentă, dar cu istoric familial de insuficiență renală cronică), hematuria familială benignă (hematurie macroscopică cu caracter familial, dar fără antecedente familiale de insuficiență renală). Hematuria microscopică tranzitorie este frecvent întâlnită la adult (40% dintre bărbații tineri prezintă cel puțin un episod, iar 13% dintre femeile la menopauză prezintă Hm tranzitorie în absența unei cauze decelabile).
- **tipul glomerular** sau **extraglomerular** al hematuriei (vezi mai jos)

**Diagnosticul diferențial** dintre hematuria **glomerulară** și hematuria **extraglomerulară** este esențial în cadrul algoritmului de diagnostic. Elemente *foarte sugestive* pentru hematuria glomerulară sunt:

- absența simptomatologiei algice
- absența cheagurilor și a hematuriei macroscopice
- prezența a >30% *hematii dismorfice* (eritrocite inegale, cu contur modificat, protruzii veziculare și pierderi segmentare de membrană) și a *cilindrilor hematici*; modificările

morfologice ale hematiei survin în urma traumatismului mecanic și osmotice din capilarele glomerulare și din diferitele segmente ale nefronului. Evaluarea corectă a morfologiei globulelor roșii se realizează în microscopia cu contrast de fază. Aprecierea morfologiei eritrocitelor din urină este extrem de dependentă însă de experiența operatorului.

- *proteinurie* >1g/24h, dar mai ales >2g/24h.

Pacientul la care există argumente pentru originea glomerulară a hematuriei trebuie adresat nefrologului pentru puncție-biopsie renală și alte investigații complexe, în special imunologice (vezi **Tabelul I**). Dacă este exclusă cauza glomerulară a hematuriei și nu sunt elemente clinice și paraclinice pentru o cauză urologică, nefrologul investighează o cauză parenchimatooasă non-glomerulară pentru pierderile urinare de sânge.

Funcție de datele clinice și paraclinice existente la un moment dat, explorarea imagistică a pacientului cu hematurie se face diferențiat (vezi și Cap. „*Explorări imagistice în nefrologie*”). **Examenul ecografic** este util în special pentru diagnosticul bolii polichistice renale, litiazei renale și vezicale, neoplasmului renal. **Urografia intravenoasă** este indicată pentru diagnosticul tumorilor de uroteliu, a anomaliilor congenitale și dobândite ale tractului urinar. **Tomografia computerizată** este deosebit de utilă în diagnosticul extensiei tumorilor renale, dar și a altor formațiuni înlocuitoare de spațiu la nivel renal. **Examenul prin RMN** este indicat în special în cazul evaluării patologiei vasculare a rinichilor. **Cistoscopia** este necesară pentru evaluarea oricărei hematurii macroscopice (dacă nu există infecție vezicală) și a oricărei hematurii microscopice persistente (în absența cauzelor evidente de hematurie cu origine glomerulară sau în tractul urinar superior). Cistoscopia poate stabili eventualul caracter unilateral al sângerării (cu origine în ureterul stâng sau drept). Sursa unilaterală a sângerării sugerează existența unei tumori uroteliale, cancerului renal, malformațiilor arteriovenoase, unei fistule arteriovenoase sau a varicelor venoase. **Citologia urinară** este utilă în special pentru urmărirea pacienților cu risc de tumori uroteliale.



**Tabelul I. Investigații necesare la pacientul cu hematurie de origine glomerulară**

<b>Cauza suspectată</b>	<b>Investigații utile</b>
<b>Vasculita sistemică</b>	<b>ANCA, crioglobuline, proteina C reactivă, anticorpi anti- membrană bazală glomerulară (anti-MBG), hemoculturi</b>
<b>Lupus eritematos sistemic</b>	<b>Anticorpi anti-ADN dublu catenar, anticorpi antinucleari totali, C3, C4</b>
<b>Boala Goodpasture</b>	<b>Anti-MBG, ANCA, crioglobuline</b>
<b>Glomerulonefrita rapid progresivă („crescentică”)</b>	<b>ANCA, anti-MBG, C3, C4, crioglobuline</b>
<b>Glomerulonefrita acută post-streptococică</b>	<b>ASLO, anticorpi anti-ADNaza B, C3, C4</b>
<b>Purpura Henoch-Schoenlein</b>	<b>IgA seric, IgA-fibronectina</b>
<b>Endocardita infecțioasă</b>	<b>C3, C4, factor reumatoid, hemoculturi</b>
<b>Glomerulonefrita membranoproliferativă</b>	<b>C3, C4, crioglobuline, anticorpi anti- HCV, AgHBs, factorul C3 nefritigen</b>
<b>Sdr. Alport</b>	<b>Audiograma, examen oftalmologic</b>
<b>Glomerulopatie fibrilară</b>	<b>Electroforeza serică și urinară, C3, C4</b>
<b>Nefrita interstițială acută</b>	<b>Colorație Hansel pentru evidențierea eosinofilelor, proteina C reactivă</b>

ANCA – anticorpi anti-citoplasma netrofilelor; MBG – membrana bazală glomerulară

### 3.5. Investigații biochimice la pacientul renal

Ionograma serică este esențială în cadrul evaluării majorității pacienților cu boli renale, în special la subiecții cu disfuncție renală (acută sau cronică), dar și la cei la care se suspicionează HTA secundară. Mai mult, sunt frecvente cazurile când ionograma serică reprezintă o investigație *de urgență*, tulburările ionice având implicații vitale. Valorile normale pentru principalii ioni serici cu semnificație pentru cazurile nefrologice sunt redată în **Tabelul II**.

<b>Loc pentru Tabelul II</b>
------------------------------

#### I. Modificările potasiului seric (vezi și Cap. “*Hipo și Hiperkaliemii*”)

1. **Hiperkalemia** prezintă un important risc aritmogen la pacienții cu afecțiune cardiovasculară preexistentă. Valori *fals ridicate* ale potasiului seric se înregistrează în cazul stazei prelungite (utilizarea unui garou la recoltarea sângelui, scuturarea recipientului, stocarea prelungită a sângelui recoltat – datorită hemolizei).

Hiperkalemia ( $K > 5 \text{ mmol/l}$ ) se întâlnește în:

- insuficiența renală acută și cronică
- tratament cu IECA, sartani, spironolactonă, AINS etc.
- hipoaldosteronism
- insuficiența cortico-suprarenaliană
- acidoza metabolică severă (acidoza “extrage” potasiul din celule)
- sindromul de liză tumorală (potasiul este un ion predominant intracelular)

2. **Hipokalemia** ( $K < 3,5 \text{ mmol/l}$ ) se poate constata în următoarele situații:

- pierderi renale (diuretice tiazidice și furosemid, corticosteroizi, hiperaldosteronism și boala Cushing)
- pierderi intestinale (diaree, vărsături, fistule digestive, laxative etc)
- tulburări de distribuție (alcaloză metabolică, anemie pernicioasă, tratamentul cetoacidozei diabetice)

## II. Modificările sodiului seric (vezi Cap. “Dezechilibre hidroelectrolitice”)

Atât reducerea, cât și creșterea severă a sodiului seric pot determina manifestări clinice importante, în special în sfera neurologică.

**1. Hipernatremia** ( $\text{Na} > 145 \text{ mmol/l}$ ) se întâlnește în caz de:

- diaree, febră, transpirații importante, poliurie (prin pierderi de apă relativ mai mari decât cele de sodiu)
- aport hidric insuficient
- tratament cu diuretice (în special furosemid, în anumite cazuri)
- tulburări hormonale (diabet insipid, hiperaldosteronism, tratament cu corticosteroizi)

**2. Hiponatremia** ( $\text{K} < 3,5 \text{ mmol/l}$ ) se întâlnește în următoarele situații:

- vărsături, diaree, arsuri, traumatisme
- pierderi renale (nefropatii tubulo-interstițiale, faza poliurică a IRA, tratament cu diuretice - în special thiazidice)
- hipoadosteronism și sdr. secreției inadecvate de ADH
- medicație: unele antidepresive, antidiabetice și citostatice

## III. Modificările calciului seric

**1. Hipercalcemia** (valori ale calciului total  $> 2,65 \text{ mmol/l}$  sau  $> 10,6 \text{ mg/dl}$ ) se întâlnește în următoarele situații:

- sdr. paraneoplazic;
- hiperparatiroidism primar și terțiar;
- imobilizare prelungită;
- sarcoidoză, boala Paget;
- tratament cu thiazidice, vitamina D, săruri de litiu, rășini schimbătoare de ioni (în general, doar la doze mari).

În caz de stază (utilizarea garoului) sau depozitare prelungită a probei sangvine, frecvent se constată o **falsă creștere** a nivelurilor serice ale calciului.

**2. Hipocalcemia** (calciu total  $<2,2$  mmol/l sau  $<8,8$  mg/dl) se constată atunci când este prezentă:

- hipovitaminoza D, hipoparatiroidism, hiperfosfatemie;
- hipoproteinemie (sdr. nefrotic, ciroza hepatică);
- pancreatita acută necrotizantă.

**IV. Fosfații** anorganici serici prezintă interes în special la subiecții cu insuficiență renală cronică, în particular la cei cu uremie cronică, în cadrul evaluării anomaliilor metabolismului fosfo-calcic, responsabile de osteodistrofia renală. Retenția fosfaților devine semnificativă la un clearance creatininic de  $<25$  ml/min. Valorile normale sunt de 0,84-1,45 mmol/l (2,6-4,5 mg/dl); la pacientul uremic este acceptată o limită superioară a normalului ușor mai ridicată.

**1. Hiperfosfatemia** se întâlnește în:

- IRC avansată;
- stările catabolice;
- tratamentul excesiv cu vitamina D;
- sindromul de liză tumorală;
- administrarea de laxative cu conținut mare de fosfați.

**2. Hipofosfatemia** se constată în cazul:

- deficitului de vitamina D;
- malnutriției;
- vărsăturilor și diareei;
- defectelor renale tubulare;
- administrării excesive de diuretice.

## **V. Ionograma urinară**

**1. Determinarea sodiului urinar** ( $N=50-220$  mmol/24h) este utilă în special pentru calcularea unor **indici urinari** (diagnosticul diferențial între IRA funcțională și cea intrinsecă), precum și pentru **evaluarea compliancei la restricția sodată**.

a) **Natriuria redusă** se constată în caz de:

- restricție alimentară severă, vărsături, diaree;

- IRA funcțională, sindrom nefrotic, sindrom hepato-renal, insuficiență cardiacă congestivă;
- insuficiență renală cronică moderată/severă (majoritatea cazurilor);
- stress post-operator, sindrom Cushing.

b) **Natriuria crescută** se întâlnește în următoarele situații:

- aport alimentar crescut;
- IRA (în faza poliurică);
- nefropatii tubulo-interstițiale cu pierdere de sare;
- sindrom Schwartz-Bartter, sindrom Fanconi;
- hipoadosteronism, sindromul secreției inadecvate de ADH (SIADH);
- alcaloză metabolică, cetoacidoză, intoxicație cu apă.

2. Determinarea **potasiului urinar** (valori normale 30-100 mmol/24h) este utilă în evaluarea pacienților cu anumite afecțiuni renale, precum și la subiecții cu tulburări serice ale potasiului.

a) **Kaliuria redusă** este un element întâlnit în caz de:

- vărsături, diaree, drenaje gastro-intestinale, sondaj, fistule;
- nefropatii cu oligurie;
- boala Addison, abuz de laxative.

b) **Kaliuria crescută** se constată în:

- faza poliurică a IRA, nefropatii tubulo-interstițiale, acidoză tubulară;
- sindrom Fanconi, sindrom Bartter;
- hiperaldosteronism, sindrom Cushing, diabet zaharat, acidoza și alcaloza metabolică;
- tratament cu diuretice, glucocorticoizi, ACTH, aminoglicozide.

3. **Ureea** și **creatinina urinară** prezintă valoare în special pentru determinarea funcției renale (*clearance*-urilor ureei și creatininei – vezi Cap. “Evaluarea funcției excretorii renale”)

**Uricozuria** (valori normale 10 mg/10kg/24ore) și **calciuria** prezintă interes la pacienții litiazici, în cadrul evaluării factorilor metabolici care contribuie la riscul litogen.

**Tabelul II. Valorile normale pentru principalii ioni serici cu semnificație în nefrologie**

<b>Na</b>	<b>135-145 mmol/l (= mEq/l)</b>
<b>K</b>	<b>3,5-5 mmol/l (= mEq/l)</b>
<b>Ca</b>	<b>9-10 mg/dl (= 4,5-5 mEq/l, = 2,25-2,5 mmol/l pentru <b>calciu total</b>; pentru a obține valorile normale pentru <b>calciu ionic</b>, fiecare dintre aceste valori trebuie divizată prin 2)</b>
<b>P</b>	<b>0,84-1,45 mmol/l (2,6-4,5 mg/dl)</b>
<b>Cl</b>	<b>97-103 mmol/l (= mEq/l)</b>
<b>RA</b>	<b>24-27 mmol/l (= mEq/l)</b>

### 3.6. Investigații imunologice la pacientul renal

Examenle imunologice permit depistarea unor eventuale anomalii ale imunității umorale prin studiul imunoglobulinelor, al complementului total și al fracțiunilor sale și detectarea de anticorpi anormali.

**Dozarea imunoglobulinelor serice** se poate realiza prin turbidimetrie pe analizor automat. Principiul metodei constă în formarea unei turbidități (opalescente) generată de legarea imunoglobulinei (Ig) cercetate (de tip IgG, M, A) de antiserurile specifice; această turbiditate este măsurată fotometric și este direct proporțională cu cantitatea de Ig măsurată în ser (mg/dl). Această metodă ajută diagnosticul de nefropatie cu depozite mezangiale de IgA. Studiul imunoglobulinelor este indispensabil pentru diagnosticul disproteinemiilor și pentru caracterizarea în sânge și urină a proteinelor monoclonale, în particular a proteinelor Bence-Jones în urină.

**Complementul:** activitatea complementului total este explorată prin metoda hemolitică, care utilizează calea clasică de activare. Rezultatele se exprimă prin unități hemolitice (UH50). Prin metoda turbidimetrică și ELISA se pot doza *fracțiunile* complementului: C1, C3, C4 (fracția C3 dă informații privind activarea pe cale clasică, iar C4 privind activarea căii alternative a complementului). Diminuarea complementului seric (prin consum local crescut) se întâlnește frecvent în glomerulonefritele acute, nefropatia lupică, unele glomerulonefrite membranoproliferative, nefropatia crioglobulinemică etc (vezi Cap „Nefropatii glomerulare proliferative”).

**Auto-anticorpii antinucleari (AAN)** reprezintă un grup de anticorpi dirijați împotriva diferiților constituenți ai nucleelor celulare; se cercetează prezența anticorpilor AAN totali, precum și a unor anticorpi specifici: anti-ADNdc (dublu catenar), anti-RNP, anti-Sm, anti-SSA/Ro (întâlniți în LES, sindrom Sjögren), anti-SSB/La (întâlnit în sindrom Sjögren), anti-histone (LES indus de medicamente). Prezența anticorpilor anti-ADN dublu catenar este considerată specifică pentru lupus eritematos sistemic.

**Crioglobulinele** sunt imunoglobuline prezente în ser, care posedă proprietatea de a precipita la o temperatură sub 37°C și de a se redizolva în cursul reîncălzirii. Sângele va fi menținut la 37° de la prelevare până la retracția cheagului. Ulterior, serul exprimat este incubat la +4°C și se va urmări apariția unui crioprecipitat în următoarele zile. Există trei categorii de imunoglobuline după natura constituenților:

- crioglobuline monoclonale de tip I, sunt constituite dintr-o singură imunoglobulină monoclonală;
- crioglobuline de tip II, asociază o imunoglobulină monoclonală și una policlonală;
- crioglobuline de tip III, asociază două imunoglobuline policlonale.

**Anticorpii anti-membrană bazală glomerulară** sunt prezenți în glomerulonefrita rapid progresivă asociată sau nu cu manifestări pulmonare din boala Goodpasture.

**Anticorpii anticitoplasmatici** din polinucleare neutrofile – ANCA - se dozează prin metoda ELISA, imuno-enzimatică. Există 2 tipuri de ANCA:

- anticorpi *perinucleari* cu fluorescență perinucleară – **p-ANCA** cu specificitate anti mieloperoxidază (MPO) – mai frecvent în poliangiita microscopică (N = 0–15 U/ml);
- anticorpi *citoplasmatici* cu fluorescență citoplasmatică difuză – **c-ANCA** cu specificitate anti proteinază (PR3); sunt întâlniți foarte frecvent în granulomatoza Wegener (N = 0–15 U/ml).

**Tabel III. Determinări imunologice – valori normale**

<b>Ac anti-ADNdc</b>	<i>&lt; 40 UI/ml</i>	<b>ASLO</b>	<i>&lt;200 UI/ml</i>
<b>Ac ACL (anti cardiolipinici)</b>	<i>&lt; 20 UI/ml</i>	<b>Factor reumatoid</b>	<i>&lt;25 UI/ml</i>
<b>c-ANCA</b>	<i>&lt; 15 UI/ml</i>	<b>C3</b>	<i>90-210 mg/dl</i>
<b>p-ANCA</b>	<i>&lt; 15 UI/ml</i>	<b>C4</b>	<i>10-40 mg/dl</i>
<b>Ac anti-Sm</b>	<i>&lt; 15 UI/ml</i>	<b>IgG</b>	<i>700-1600 mg%</i>
<b>Ac anti-MBG</b>	<i>&lt; 15 UI/ml</i>	<b>IgA</b>	<i>70-400 mg%</i>
<b>CIC</b>	<i>&lt; 16 <math>\mu</math>Equiv/ml</i>	<b>IgM</b>	<i>90-210 mg%</i>



### 3.7. Explorări imagistice în nefrologie

Explorarea imagistică a rinichilor este esențială pentru diagnosticul adecvat al bolilor renale, fiind inclusă în toți algoritmi de diagnostic utilizați în nefrologie. Imagistica oferă date de finețe despre structura rinichilor și, frecvent, despre funcția renală.

#### I. Ecografia renală

Ecografia renală (ER) este tehnica imagistică cea mai frecvent utilizată pentru diagnosticul pozitiv și diferențial al bolilor renale. ER reprezintă o tehnică simplă, rapidă, neinvazivă și relativ ieftină de caracterizare a prezenței, poziției, dimensiunilor, ecostructurii și anomaliilor la nivel renal (vezi **Figura 9**). În ciuda aparentei simplități, vizualizarea în grabă de către un ecografist neexperimentat poate să ducă la confuzii diagnostice sau omiterea unor aspecte patologice importante. În acest sens, exemplele clasice sunt descrierea unor dimensiuni renale mai mici decât cele reale (când ecografistul nu obține o imagine renală în axul cel mai lung) sau confundarea bolii polichistice renale cu hidronefroza importantă. Informațiile asupra funcționalității rinichilor oferite de către ecografie sunt minime și indirecte, fiind necesară asocierea altor investigații imagistice.

**Loc pt. Figura 9**

Care sunt **indicațiile** cele mai frecvente ale ecografiei renale?

- *cuantificarea dimensiunilor renale* este obligatorie la orice pacient cu semne și simptome de boală renală sau cu boală sistemică cu potențial de afectare renală; în mod normal, dimensiunile renale <10 cm în axul lung și o diferență de >1,5 cm între cei doi rinichi sunt clar patologice la adult. Descrierea dimensiunilor renale este foarte importantă în realizarea diagnosticului diferențial între IRA și IRC. De asemenea, descrierea *indicelui parenchimos* (distanța dintre sinus și capsula renală, normal >14 mm) oferă informații importante asupra viabilității parenchimului renal, cu implicații prognostice.
- *screening-ul pentru hidronefroza/insuficiența renală obstructivă*; la orice pacient cu disfuncție renală, oligurie/anurie sau colică renală, ecografia renală trebuie efectuată de

urgență, încă în ambulator/camera de urgență, pentru a decela acele cazuri (de obicei de IRA obstructivă) care trebuie adresate urologului (vezi **Figura 10**). Pe lângă informațiile asupra consecințelor urodinamice ale obstrucției, ER poate descrie prezența, numărul și dimensiunile unor calculi la nivel renal.

<b>Loc pt. Figura 10</b>
--------------------------

- *caracterizarea maselor intrarenale* (de regulă tumori, abcese, chisturi) - la orice pacient cu hematurie macro- sau microscopică sau cu semne de infecție urinară înaltă;
- *evaluarea spațiului perirenal* (abces, hematom, chisturi renale cu dezvoltare extrarenală) – este necesară îndeosebi la pacienți cu traumatisme, sindrom infecțios sau după puncție-biopsie renală (PBR);
- *screening-ul pentru boala polichistică* - forma autosomal dominantă – este de dorit la toate rudele de gradul I ale unui pacient cu boală cunoscută;
- *localizarea rinichilor* (pentru proceduri invazive, de ex. PBR, punționarea unui chist renal etc).

## II. Ecografia vasculară renală (EVR)

EVR utilizează *procedeul Doppler* (color, pulsat și power-Doppler) pentru caracterizarea vascularizației intrarenale, dar și a vaselor renale în traiectul extrarenal. Se pot astfel decela absența totală sau segmentală a vascularizației (infarct renal, stenoza totală a arterei renale), trombozele venei renale, stenozele parțiale ale arterelor renale. În acest din urmă caz, pe lângă vizualizarea directă a stenozei arterei renale la emergența din aortă, pentru caracterizarea fluxului sangvin arterial renal sunt utile anumite măsurători (indicele de rezistivitate, indicele de pulsatilitate, raportul dintre viteza sistolică și cea diastolică, înclinația undei sistolice) care sugerează prezența unei stenoze (de obicei ostiale) de arteră renală. EVR este foarte utilă și în urmărirea grefei renale în perioada post-transplant (stenoza renală, semn subtil de rejet etc).

La pacientul renal, ecografia Doppler este foarte utilă și în cazul evaluării unor complicații asociate bolilor renale (tromboza venoasă profundă la pacienți cu sindrom

nefrotic sever, stenoza carotidiană și arterială periferică la bolnavi cu nefropatie ischemică sau alte semne de ateroscleroză generalizată). EVR este relativ costisitoare – necesită un aparat de ecografie de înaltă performanță, timpul de investigare este ridicat (de la 30 min. la 1 oră), este dificilă la pacientul obez sau necooperant și depinde într-o măsură semnificativă de experiența ecografistului.

### III. Radiografia renală simplă (RRS)/radiografia abdominală pe gol

RRS oferă informații asupra dimensiunilor și conturului renal (la pacienții nemeteorizați), poziției și dimensiunilor calculilor radioopaci, prezenței unei patologii asociate la pacienții în stare critică (de ex. existența nivelurilor hidroaerice, malpoziția cateterului de dializă peritoneală). Singura contraindicație la RRS este sarcina.

### IV. Urografia intravenoasă (UIV)

UIV are avantajul de a da o imagine generală asupra structurii (și, într-o oarecare măsură, a funcției) rinichilor, pelvisului, ureterelor și a vezicii urinare. UIV realizează radiografii secvențiale, la anumite intervale, înainte și după administrarea substanței de contrast iodate (SCI) – vezi **Figura 11**. Într-o primă instanță, când SCI este eliminată la nivel renal, se realizează o *nefrogramă*, care poate indica diferențe în capacitatea de excreție a celor doi rinichi. Prezența insuficienței renale (mai ales dacă nivelul creatininei serice depășește 2 mg/dl) scade valoarea diagnostică a UIV și crește exponențial riscul de IRA la SCI (vezi Cap. “*Insuficiența renală acută*”). Mărimea aproximativă a rinichilor la UIV este de 11 cm (ușor mai mare decât la ecografie, datorită unui efect de magnificare); rinichiul stâng este ceva mai mare decât cel drept.

1. Ca urmare, UIV dă *informații anatomice și funcționale* despre:

- mărimea și poziția rinichilor,
- prezența calcificărilor intraparenchimatoase,
- anomalii ale conturului renal și ale papilelor renale,
- mase intrinseci sau extrinseci care alterează anatomia normală a sistemului pielocaliceal, ureterului și vezicii urinare,

- refluxul vezico-ureteral (date orientative),
- existența unor variante anatomice congenitale (duplicitate pielo-caliceală, rinichi “în potcoavă”, duplicitate ureterală, rinichi ectopic etc),
- golirea vezicii urinare.

2. Ca urmare, *indicațiile* UIV pot fi sintetizate astfel:

- ◆ evaluarea cauzelor de hematurie de origine non-glomerulară
- ◆ investigarea infecțiilor urinare recidivante
- ◆ detectarea și localizarea calculilor
- ◆ evaluarea obstrucției de căi urinare
- evaluarea dimensiunilor și conturului renal (complementar cu ecografia renală)

3. *Contraindicațiile* UIV sunt alergiile cunoscute la SCI (contraindicație absolută) și disfuncția renală (în cazul unei disfuncții renale ușoare/moderate, când UIV poate oferi informații importante sau indispensabile, procedura se efectuează cu precauție, realizând profilaxia IRA la substanțe de contrast iodate).

**Loc pt. Figura 11**

## **V. Computertomografia (CT)**

CT este utilă în precizarea, atunci când este necesar, a unor anomalii renale decelate la examenul ecografic sau la UIV. Detaliile anatomice și funcționale obținute prin CT sunt mai precise decât la aceste două investigații imagistice, fiind deosebit de utile în special la pacienții obezi și/sau intens meteorizați (vezi **Figura 12**). Cu excepția cazurilor când se urmărește prezența hemoragiei sau a calcificărilor, CT se efectuează cu substanță de contrast iodată, având deci aceleași contraindicații ca și UIV.

1. *Indicațiile* CT sunt următoarele:

- evaluarea detaliată a maselor intrarenale;
- caracterizarea calcificărilor în masele intrarenale;

- evaluarea funcționalității rinichilor;
- evaluarea extinderii unui proces traumatic renal;
- ghidarea puncțiilor-biopsie/puncțiilor-aspirație renale;
- evaluarea glandelor suprarenale (dg. HTA secundară).

**Loc pt. Figura 12**

## **VI. Rezonanța magnetică nucleară (RMN)**

RMN reprezintă o metodă non-invazivă, în multe sensuri mai sensibilă decât CT în evaluarea proceselor patologice renale. Are avantajul că nu necesită, de regulă, administrarea unei substanțe de contrast și dezavantajul că este mai costisitoare în raport cu CT. Este superioară CT în evaluarea leziunilor vasculare (venoase și arteriale), fiind chiar de preferat (ca RMN cu administrare de substanță de contrast), după unii autori, angiografiei renale pentru diagnosticul stenozei de arteră renală. În cazul caracterizării calcificărilor intrarenale și a unor tumori renale însă, CT este mai adecvată decât RMN.

1. Principalele *indicații* ale RMN sunt:

- examen complementar cu CT pentru caracterizarea maselor renale– **vezi Figura 13**
- alternativa la CT renal la pacienți cu alergie la iod
- evaluarea feocromocitomului
- evaluarea trombozei de venă renală
- evaluarea stenozei de arteră renală (în cazul contraindicațiilor sau eșecului celorlalte metode).

**Loc pt. Figura 13**

## **VII. Nefroscintigrafia**

Injectarea unui radioizotop și urmărirea excreției acestuia la nivel renal poate da importante informații anatomice și funcționale asupra rinichilor. Principalul avantaj este că

datele funcționale (atât în ceea ce privește timpul vascular, cât și cel excretor al izotopului) sunt *separate* pentru fiecare dintre cei doi rinichi. Ca urmare, în cazul în care se suspicionează o diferență de funcție sau afuncționalitatea unuia dintre rinichi, iar metodele imagistice necesitând administrarea SCI sunt contraindicate, nefroscintigrafia este metoda de ales.

Nefroscintigrafia reprezintă o metodă de explorare imagistică mult utilizată în trecut pentru diagnosticul stenozei de arteră renală (SAR), mai ales când explorarea bazală s-a asociat cu administrarea unui inhibitor de enzimă de conversie. Metodele moderne de diagnostic al SAR (ecografia Doppler, angiografia renală selectivă, RMN) au redus mult din importanța metodei izotopice, care are o sensibilitate și specificitate diagnostică modestă și este relativ pretențioasă logistic.

### VIII. Angiografia renală selectivă (ARS)

ARS reprezintă “*standard-ul de aur*” în diagnosticul stenozei de arteră renală, fiind **utilă** și în tromboza de venă renală, infarctul renal, masele renale vascularizate, fistulele arterio-venoase și vasculita vaselor relativ mari (panarterita nodoasă); are însă **dezavantajul** costului ridicat, invazivității și necesității administrării SCI (cu potențialul nefrototoxic binecunoscut). ARS se efectuează prin canularea arterei femurale, în unele cazuri adăugându-se tehnici de substrație digitalică, care măresc sensibilitatea procedurii. Incidentele care pot apare în timpul ARS sunt asemănătoare cu cele înregistrate în timpul coronarografiei (sângerări importante la locul de puncție, disecția arterei, embolism colesterolic etc).

Angiografia este așadar procedura de elecție în stenoza aterosclerotică sau fibromusculară de arteră renală, atâta timp cât se întrevide un beneficiu terapeutic clar (absența unei disfuncții renale vechi, prezența HTA severe necontrolabile medicamentos și a disfuncției renale cu progresie relativ rapidă, posibilitatea stentării în același timp cu angiografia a leziunilor stenozante sau ulterior, realizarea unui *by-pass* aorto-renal). ARS reprezintă o investigație imagistică indispensabilă pentru caracterizarea vascularizației renale la potențialii donatori vii de grefă renală, în cadrul evaluării pre-transplant – vezi **Figura 14**.

**Loc pt. Figura 14**

### **IX. Venografia renală selectivă (VRS)**

VRS reprezintă o investigație imagistică efectuată relativ rar, pentru diagnosticul de finețe al trombozei de venă renală și pentru colectarea de sânge venos în diagnosticul HTA secundare de cauză hormonală.

### 3.8. Puncția-biopsie renală

Puncția-biopsie renală (PBR) reprezintă o manevră invazivă, efectuată de către nefrolog în vederea precizării tipului morfopatologic de afecțiune (în principal glomerulară) renală. PBR se realizează în condiții sterile, cu ajutorul unui dispozitiv (“pistol”) special, semiautomat, utilizând un ac de 18-20 G, sub control ecografic. Ecografia precizează în acest caz adâncimea și poziția rinichilor, permițând o biopsie cu riscuri minime în mâinile unui nefrolog experimentat – vezi **Figura 15**.

**Loc pt. Figura 15**

#### I. Indicațiile PBR:

- *în general*, orice afecțiune renală la care informațiile morfopatologice oferite de către examinarea morfopatologică a țesutului renal prezintă un potențial beneficiu terapeutic
- *sindromul nefrotic la adult*
- tabloul clinic și paraclinic sugestiv pentru *glomerulonefrita rapid progresivă* (reprezintă o urgență diagnostică și terapeutică!)
- *anomalii urinare asimptomatice* (proteinurie moderată, subnefrotică și hematurie microscopică persistentă timp de luni sau ani de zile, dacă există consimțământul informat al pacientului)
- orice insuficiență renală acută severă, în care cauza nu este reprezentată în mod evident de către necroza tubulară acută – NTA (prin hipovolemie absolută sau relativă, respectiv prin mecanism toxic tubular direct)
- orice IRA considerată initial a fi cauzată de NTA, la care nu se constată o ameliorare netă a retenției azotate, după 3 săptămâni de tratament (eroare de diagnostic? cauză suprapusă de IRA?)
- *orice disfuncție renală de cauză necunoscută*, în prezența unor rinichi de dimensiuni *normale*



- disfuncția renală la pacientul transplantat renal, la care se dorește realizarea *distincției dintre rețetelul acut și nefrotoxicitatea imunosupresivelor* (de tipul ciclosporinei A, tacrolimus-ului etc)
- în multe centre nefrologice se practică *biopsia renală conform protocolului* la pacientul transplantat renal, în absența modificărilor clinice sau biologice semnificative, pentru a intercepta modificările subtile de rețetelul acut/nefrotoxicitate a medicației imunosupresive

## II. Indicațiile **re-biopsierii renale** sunt mai reduse:

- puncție-biopsie *albă* la prima investigație, când informațiile diagnostice și terapeutice potențiale sunt deosebit de valoroase
- boală sistemică (în special lupus eritematos sistemic) cu afectare renală, în care se suspicionează, pe baza datelor clinice și biologice, o *evolutivitate a bolii renale*
- în general, când se suspicionează o *boală renală suprapusă*, alta decât boala renală inițială

## III. Contraindicațiile puncției-biopsie renale:

### 1. Absolute:

- *Generale* – când nu se așteaptă un *beneficiu terapeutic* în urma examenului morfopatologic al biopsiatului renal
- Rinichiul unic, morfologic sau funcțional (cu excepția rinichiului transplantat)
- Malformații urinare importante (rinichi “în potcoavă”, mal rotații importante, rinichi ectopic)
- Diateza hemoragică necorectată
- Refuzul sau lipsa totală de complianță a pacientului
- Tumora renală (risc de diseminare a țesutului neoplazic)

### 2. Relative:

- Hipertensiune arterială necontrolată medicamentos (se va ajusta medicația antihipertensivă)
- Infecția urinară (se va trata întâi infecția urinară)

- Rinichi de dimensiuni reduse, sugestive mai degrabă pentru o afectare renală cronică ireversibilă

#### **IV. Pregătirea pacientului pentru PBR.**

*Consimțământul informat* al pacientului la care s-a propus PBR este obligatoriu. Cu o zi anterior trebuie efectuate *probele de coagulare* (IP/INR, APTT, hemoleucograma, timp de sângerare, timp de coagulare), precum și alte investigații (*ex. sumar de urină, grupa sanguină* etc). Se va evita administrarea de antiagregante (aspirină!) și anticoagulante orale cu câteva zile înaintea PBR. Se vor administra sedative (diazepam) și anticolinergice (atropina s.c.) cu 1-2 ore înainte de PBR.

**V. Urmărirea clinică post-PBR.** Monitorizarea frecventă a TA și pulsului sunt obligatorii imediat post PBR. Se va urmări de asemenea apariția hematuriei macroscopice masive. În caz de instabilitate hemodinamică și/sau hematurie macroscopică masivă (examenul macroscopic al urinei!), se vor urmări valorile hemoglobinei serice/hematocritului. Se va efectua ecografie de control (obligatorie), cel mai târziu în ziua următoare puncției. În cazul prezenței unui hematom perirenal, acesta va fi urmărit ecografic și în zilele următoare. În rarele cazuri de instabilitate hemodinamică, vor fi administrate i.v. ser fiziologic și alte substanțe hemodinamic active (sânge integral, plasmă), precum și hemostatice (etamsilat, adrenostazin etc).

**VI. Complicații.** Cea mai frecventă complicație este *sângerarea*, dar aceasta este de obicei autolimitată (un mic hematom peri-renal este obișnuit la până la 30% dintre pacienții biopsiați, necesitând doar urmărire ecografică ulterioară). Foarte rar, această sângerare este atât de importantă, încât să impună transfuzii de sânge sau chiar embolizarea arterei rinichiului sângerând. Mortalitatea de 0,07% este comparabilă cu cea a biopsiei hepatice sau a angiografiei coronariene.

**VII. Situații excepționale:** Când, dintr-un motiv sau altul, PBR nu este posibilă, însă imperios necesară, se poate efectua biopsia renală prin laparoscopie sau prin chirurgie deschisă. De asemenea, PBR se poate efectua sub ghidaj computertomografic.

**VIII. Informațiile oferite de examenul morfopatologic** al biopsiatului renal: examinarea morfopatologică obligatorie este reprezentată de către *microscopia optică*, la care se adaugă, de câte ori este posibil, examinarea prin microscopie cu *imunofluorescență* și examinarea prin *microscopie electronică*. În general, este necesară prezența a cel puțin 8-10 glomeruli în biopsiat. Pentru detectarea completă a leziunilor morfologice, ideală ar fi prezența a 20 de glomeruli în biopsiat. În circa 10% din cazuri, PBR sunt albe, deci conținând fragmente tisulare neinterpretabile.

Examenul microscopic prin *imunofluorescență* presupune recoltarea specială a unui fragment renal care va fi expus unor seruri speciale (conținând anti-imunoglobuline, anti-fragmente al complementului etc). Acești anticorpi (de ex. anti-IgG) sunt marcați cu fluoresceină. Ca urmare, la examinarea microscopică în contrast de fază, în cazul prezenței unor anticorpi anume, lamele tratate cu anticorpii direcționați împotriva acestor anticorpi fixați la nivel renal vor prezenta glomeruli imunofluorescenți, cu o distribuție particulară, funcție de tipul de glomerulopatie. În rare cazuri, microscopia electronică oferă date morfologice suplimentare față de microscopia optică/cea prin imunofluorescență.

**Modificările morfopatologice** urmărite în cazul examinării morfopatologice a biopsiatului renal sunt cele glomerulare (proliferare, îngroșare, fibroză a structurilor glomerulare), tubulare (atrofie, necroză, fibroză etc), vasculare (necroză, tromboză, fibroză etc). Aceste modificări prezintă o importanță terapeutică și prognostică deosebită.

#### **Bibliografie**

- Berhand Y, Dussol B. Nephrologie, Elsevier Paris 1999
- Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS (eds). Handbook of Dialysis (4th ed). Lippincott, Philadelphia 2005.
- Johnson RJ, Feehally J (eds). Comprehensive Clinical Nephrology (2nd ed). Mosby, Edinburg 2003
- Risler T, Mueller GA, Rosendahl W. Therapieschemata Nephrologie (2nd ed). Urban & Schwarzenberg, Muenchen 1997
- Ungureanu G, Covic M. Terapeutica medicala, Polirom, Iași 2000

**Figura 15. Tehnica realizării PBR**

